

Lukas Galow

Dr. med.

Die Bedeutung verschiedener Energiesubstrate für schnelle neuronale Netzwerk-Oszillationen des Hippocampus

Fach: Physiologie

Doktorvater: Professor Dr. med. Oliver Kann

In meiner Dissertation wurde der Energiestoffwechsel bei Netzwerk-Oszillationen des Gamma-Frequenzbereiches (30-100 Hz) untersucht. Gamma-Oszillationen entstehen durch synchrone, rhythmische Membranpotential-Schwankungen vieler Neurone eines lokalen neuronalen Netzwerkes. Diese Aktivitätsform kann in verschiedenen Bereichen des Gehirns beobachtet werden, einschließlich des Hippocampus. Gamma-Oszillationen treten im Rahmen kognitiver Leistungen, wie beispielsweise der Verarbeitung sensorischer Informationen oder der Gedächtnisbildung auf. Für diese rhythmische Aktivierung mehrerer Neurone zur gleichen Zeit scheint eine Subpopulation von Interneuronen, sogenannte Parvalbumin-positive Korbzellen, verantwortlich zu sein. Diese haben einzigartige Eigenschaften, zum Beispiel einen ausgesprochen hohen Energiebedarf oder eine schnelle Aktionspotentialrate. Glukose gilt als Hauptenergieträger im Gehirn. In der Frage nach der Rolle anderer Energiesubstrate (neben Glukose als dem klassischen Substrat) für den Stoffwechsel des Gehirns fand in den letzten Jahren ein Paradigmenwechsel statt. Galt Laktat früher als Beiprodukt des Energiestoffwechsels wird es nun häufig als vollwertiges Substrat gesehen. Bisher wurde kaum untersucht, welchen Effekt verschiedene Energiesubstrate in unterschiedlichen Konzentrationen auf neuronale Netzwerk-Aktivität haben. Um diese Fragen zu beantworten wurden in dieser Studie organotypische hippocampale Schnittkulturen der Ratte verwandt, in welchen Gamma-Oszillationen mit dem Neurotransmitter Acetylcholin und dem Acetylcholinesterasehemmer Physostigmin induziert wurden. Die Gamma-Oszillationen wurden in den Schnittkulturen extrazellulär abgeleitet. Es konnte zunächst gezeigt werden, dass Gamma-Oszillationen über einen langen Zeitraum aufrechterhalten bleiben. Als alternative Energiesubstrate konnten weder Pyruvat noch Laktat (auch nicht in Kombination mit Glutamin) die Rolle von Glukose als Energieträger vollständig übernehmen. Ein weiterer Befund ist, dass Hirnschnittkulturen einen Glykogenspeicher aufweisen und dieser auch zum Erhalt der Gamma-Oszillationen über eine gewisse Zeitspanne beitragen kann. Hier durchgeführte Untersuchungen zum Effekt niedrigerer Glukosespiegel bestätigen den hohen Energiebedarf der Gamma-Oszillationen. Insgesamt zeigt diese Studie, wie wichtig eine ständige Glukoseversorgung des Gehirnes zu sein scheint und wie gravierend Folgen eines gestörten Energiestoffwechsels sein können. Der Hippocampus ist hierbei, aufgrund seiner einzigartigen Funktionen und bedeutender Rolle für zahlreiche Hirnfunktionen, als ein zentraler Forschungsbereich

zu sehen. Möglicherweise mit dem Energiemetabolismus des Hippocampus in Zusammenhang stehende Pathologien sind Demenz, Epilepsie oder Ischämien.